

УДК 616.1-009.86:577.1

Кричун І.І., Гінгуляк М. О., Сарабєєва М.В., Васильєва Н.В.**ВМІСТ У ПЛАЗМІ КРОВІ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЇ ТА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛЯТАЦІЇ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ТИПИ ВЕГЕТО-СУДИННОЇ ДИСТОНІЇ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета дослідження. Дослідити вміст у плазмі крові деяких маркерів пошкодження ендотелію, таких як фібронектин, sVCAM-1 і sE-селектин та показники ендотеліязалежної вазодилатації при різних типах вегето-судинної дистонії. **Матеріали та методи дослідження.** 48 хворих на конституційно-обумовлену вегето-судинну дистонію віком від 14 до 30 років ($22,8 \pm 2,1$). Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження в поєднанні з дуплексним скануванням плечової артерії при тесті реактивної гіперемії. **Одержані результати.** Встановлено, що при гіпертонічному типі вегето-судинної дистонії спостерігається максимально високий рівень у крові фібронектину, що поєднується з суттєвим підвищенням концентрації в плазмі крові sVCAM-1 і sE-селектину – відповідно в 1,8 і 2,6 разу. При гіпотонічному типі вміст у крові фібронектину, sVCAM-1 і sE-селектину залишається сталим і відповідає такому у практично здорових осіб. При змішаному типі вегето-судинної дистонії на тлі збільшення рівня у крові фібронектину на 43% відмічаються максимально високі плазмові концентрації sVCAM-1 (майже у 4 рази вище за контроль) і sE-селектину (утричі більше за контрольні показники). **Висновки.** Питання ендотеліальної дисфункції при ВСД потребує подальшого вивчення. Однак уже на цьому етапі досліджень отримані дані свідчать про необхідність проведення у хворих на ВСД активної профілактики серцево-судинних захворювань з обов'язковим включенням ендотеліотропних засобів.

Ключові слова: вегето-судинна дистонія, ендотелій, фібронектин, sVCAM-1 sE-селектин.**Вступ**

Продовжує активно вивчатись патогенетична роль системної ендотеліальної дисфункції (ЕД) при серцево-судинних захворюваннях. Так, чітко встановлена ключова роль дисфункції ендотелію при хронічній серцевій недостатності (ХСН), у формуванні атеросклеротичних судинних уражень, у механізмах розвитку тромботичних ускладнень.

Зокрема, при ХСН спостерігається виражене пригнічення експресії ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), яка відповідає за продукцію ендотеліоцитами оксиду азота, зниження концентрації якого у судинній стінці тісно пов'язане з ЕД [6]. До факторів, які безпосередньо пригнічують експресію eNOS при ХСН, відносять зниження «напруги зсуву» внаслідок зменшення швидкості системного кровотоку, високий рівень циркулюючих прозапальних цитокінів, зниження концентрації брадікініну, гіперальдостеронізм [6].

Таким чином, в останні 20 років було показано, що порушення функції ендотелію судин є обов'язковим компонентом практично всіх серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз і артеріальну гіпертонію [1,2,4-11].

Разом з тим, на сьогодні практично не досліджена функція ендотелію при вегето-судинній дистонії (ВСД), яка зараз розглядається як предиктор артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця в молодому віці [3].

У якості «золотого стандарту» оцінки стану ендотеліальної функції (ЕФ) розглядають вираженість вазодилаторної відповіді якоїсь крупної магістральної судини (за звичай – a.brachialis) на введення ацетилхоліну [6, 10]. Як

достатньо надійний та більш доступний для практики сурогатний метод оцінки ЕД уже близько 28 років використовується манжеточний тест з реактивною гіперемією (РГ) або проба з потікзалежною вазодилатацією [10].

Мета дослідження

Дослідити вміст у плазмі крові деяких маркерів пошкодження ендотелію, таких як фібронектин, sVCAM-1 і sE-селектин та показники ендотеліязалежної вазодилатації при різних типах вегето-судинної дистонії.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 48 хворих на конституційно-обумовлену ВСД (чоловіків – 17, жінок – 31) віком від 14 до 30 років (у середньому $22,8 \pm 2,1$). Серед них у 18 пацієнтів діагностовано гіпертонічний тип, у 12 – гіпотонічний та у 18 – змішаний тип захворювання.

Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження з детальним вивченням вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності в поєднанні з дуплексним скануванням плечової артерії (ПА) при тесті реактивної гіперемії.

Зміни діаметру ПА у відповідь на збільшення потоку крові при проведенні проби з РГ оцінювали за допомогою лінійного датчика 7 мГц ультразвукової системи Sonoline Omnia (Siemens) за методикою D. Celermajer et al. (1994). Потікзалежну вазодилатацію розраховували як відношення зміни діаметра a. brachialis у фазу РГ до діаметру артерії у вихідному стані вираженому у відсотках (показник %ΔД) [11].

Групу контролю склали 15 практично здорових

* Робота виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка Буковинського державного медичного університету «Патогенетичні механізми захворювань нервової системи: шляхи їх медикментозної та немедикаментозної корекції». Державний реєстраційний номер 01.05.U004285.

вих осіб відповідного віку. Кров з ліктьової вени збирали вранці, натщесерце. Вміст у крові фібронектину, розчинних форм sVCAM-1 і sE-селектину досліджували імуноферментним аналізом з використанням реактивів фірми "Beckman Coulter" (США). Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

В клінічній картині ВСД по гіпотонічному типу відмічались вагоінсулярні пароксизми, які супроводжувались приступами непритомності в 19,4% випадків і які виникали частіше на фоні емоційного навантаження. Часто відмічались запаморочення, головний біль давячого характеру, особливо зранку, який проходив після фізичної

активності чи прийому лікарських препаратів, які містять кофеїн (копацил, каффетин).

При ВСД по гіпертонічному типу хворі частіше пред'являли скарги на помірний головний біль давячого або пульсуючого характеру, який виникав після фізичного або психоемоційного навантаження, і який зникав після відпочинку або прийому анальгетиків (аналгин, ефералган), спазмолітиків (но-шпа) та седативних засобів (настоянка валеріани).

Звертало на себе увагу те, що у всіх хворих ВСД, незалежно від клінічних варіантів перебігу, виявлявся "синдром загальної дезадаптації" у вигляді підвищеної стомлюваності, зниження фізичної активності, підвищеної чутливості до змін метеоумов, млявості, пониженої працездатності, зниження пам'яті.

Таблиця 1

Плазмовий вміст фібронектину, sVCAM-1 і sE-селектину у хворих на вегето-судинну дистонію (ВСД) за гіпер-, гіпотонічним і змішаним типами ($\bar{x} \pm Sx$)

Групи хворих	Фібронектин, мкг/мл	sVCAM-1, нг/мл	sE-селектин, нг/мл
Контроль (практично здорові волонтери), n=15	418,50±30,98	6,03±0,63	2,98±0,39
Хворі на ВСД за гіпертонічним типом, n=18 1 група	712,30±35,93 p<0,001	11,06±0,80 p<0,001	7,77±0,64 p<0,001
Хворі на ВСД за гіпотонічним типом, n=12 2 група	387,70±23,15 p>0,4	7,06±0,55 p>0,2	3,62±0,57 p>0,3
Хворі на ВСД за змішаним типом, n=18 3 група	597,40±29,96 p<0,001	22,13±2,07 p<0,001	8,99±0,84 p<0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень.

У пацієнтів з гіпертонічним типом ВСД концентрація в плазмі крові фібронектину (див. табл.) була на 70,2% більшою, ніж у контролі, рівень у крові sVCAM-1 перевищував контрольні показники на 83,4%, а плазмовий вміст sE-селектину був у 2,6 разу вищим за такий у практично здорових осіб. У хворих на ВСД за гіпотонічним типом концентрації в плазмі крові фібронектину, sVCAM-1 і sE-селектину відповідали контрольним величинам. Змішаний тип ВСД характеризувався збільшенням вмісту в крові фібронектину на 42,7% і значним зростанням плазмових концентрацій sVCAM-1 і sE-селектину, які перевищували контрольні показники відповідно у 3,7 і 3,0 рази.

Порівняльний аналіз показав, що у хворих на ВСД за гіпотонічним типом вміст у крові адгезивних молекул був суттєво меншим, аніж у пацієнтів з гіпертонічним типом захворювання: фібронектину – на 45,6%, sVCAM-1 – на 36,2%, sE-селектину – у 2,1 разу. У хворих на ВСД за змішаним типом концентрація в плазмі крові фібронектину виявилась на 16,1% меншою, а рівень у крові sVCAM-1 – вдвічі більшим, аніж при гіпертонічному типі ВСД. Водночас плазмовий вміст sE-селектину в зазначених групах хворих був практично однаковим. У порівнянні з показниками пацієнтів з гіпотонічним типом ВСД при змішаному типі захворювання вміст у крові адгезивних молекул був значно вищим: фібронектину – в 1,5 разу, sVCAM-1 – у 3,1 разу, sE-селектину – у 3,0 рази (рис. 1).

Отже, максимально високий рівень у крові фі-

бронектину спостерігається у хворих на ВСД за гіпертонічним типом, що супроводжується суттєвим підвищенням концентрації в плазмі крові sVCAM-1 і sE-селектину – відповідно в 1,8 і 2,6 разу. При гіпотонічному типі ВСД вміст у крові адгезивних молекул залишається сталим і відповідає такому у практично здорових осіб. При змішаному типі ВСД на тлі збільшення рівня у крові фібронектину на 43% відмічаються максимальні високі плазмові концентрації sVCAM-1 (майже у 4 рази вище за контроль) і sE-селектину (утричі більше за контрольні показники).

В результаті проведених досліджень було встановлено, що показники ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії в контрольній групі хворих склали 18,95%±0,25, що відповідає умовній нормі, описаній в літературі [6, 10]. В групі хворих з ВСД за гіпертонічним типом аналогічні показники склали 11,72%±0,3 (в порівнянні з контролем, p<0,01), а в групі хворих за ВСД за змішаним типом – 15,8%±0,28 (в порівнянні з контролем, p<0,05).

Доплерографічні дослідження виявили у всіх хворих на ВСД за гіпертонічним типом і у 63% обстежених хворих на ВСД за змішаним типом гіперкінетичний тип кровообігу зі значним збільшенням показників лінійної швидкості кровотоку в магістральних артеріях голови та значною нестійкістю судинного тону, який буквально змінювався на очах в процесі дослідження.

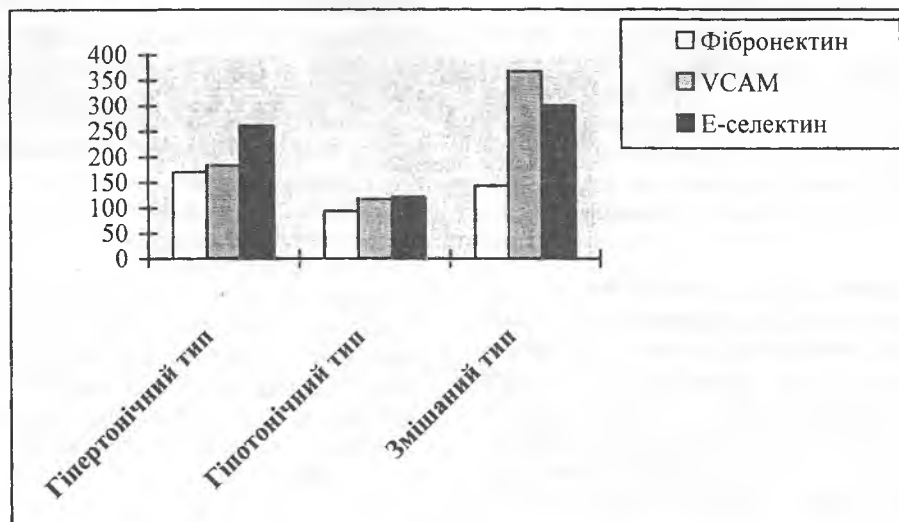


Рис. 1. Порівняльний аналіз змін вмісту в крові фібронектину, sVCAM-1 і sE-селектину у хворих з різними типами вегето-судинної дистонії (у % від контролю)

Висновки

У пацієнтів з ВСД за гіпертонічним та змішаним типом спостерігається зниження потікзалежної вазодилататорної відповіді плечової артерії на фоні підвищення концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції.

Вистилаючи судинне русло зсередини, ендотеліальні клітини являють собою первинну мішень для впливу гемодинамічних, біохімічних і імунних факторів циркулюючої крові. Результати нашого дослідження свідчать, що максимальний рівень у крові фібронектину, sVCAM і sE-селектину, які є маркерами ушкодження ендотелію [1,4,7,8], спостерігається саме при гіпертонічному і змішаному типах вегето-судинної дистонії. Отже, у даному випадку судини зазнають потужного вазоконстрикторного впливу, що призводить до часткової денудації судинної стінки внаслідок злущування ендотелію під дією високої напруги зсуву [4]. Можна припустити, що в даній категорії хворих ендотеліальні клітини вже не можуть забезпечувати адаптацію судин до гемодинамічних перенавантажень, що в подальшому буде призводити до прогресування судинної патології. Водночас при гіпотонічному типі рівень маркерів ушкодження ендотелію не перевищує контрольні величини, адже на судини резистивного типу переважає дія регуляторного сигналу вазодилатації, що значно знижує напругу зсуву. Вочевидь, при змішаному типі ВСД має місце дискретна зміна вазоконстрикторних і вазодилатаційних регуляторних впливів, що на ендотеліальному рівні віддзеркалюється значним підвищенням вмісту в крові фібронектину, sVCAM і sE-селектину.

З урахуванням виявлених змін ендотеліальної функції перспективним є подальше дослідження функції ендотелію з метою уточнення механізмів розвитку ендотеліальної

дисфункції при ВСД та пошуки шляхів їх оптимальної корекції. Однак уже на цьому етапі досліджень отримані дані свідчать про необхідність проведення у хворих на ВСД активної профілактики серцево-судинних захворювань з обов'язковим включенням ендотеліотропних засобів.

Література

1. Базілюк О.В. Вплив модуляції активності синтази оксиду азоту та аргінази на порушення судинного тону при артеріальній гіпертензії / О. В. Базілюк, А. В. Коцюрба, О.М. Буханевич [та ін.] // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 64.
2. Бова А. А. Роль вазоактивних ендотеліальних факторів в розвитку артеріальної гіпертензії / А.А. Бова, Е.Л. Трисветова // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 57-58.
3. Вейн А.М. Лечение вегетативной дистонии. Традиционные и нетрадиционные подходы. Краткое руководство для врачей / А. М. Вейн, Н. А. Яковлев, Т. К. Каримов, Т.А. Слюсарь. – М.: 1993. – 237 с.
4. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические эффекты / О. А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
5. Гормоны и почки / [П.А. Филлипс, С.И. Джонсон и др.] ; Пер. ред. П.А. Филлипс, С.И. Джонсон. – Пер. с англ. – М.: Наука. 2000. – 98 с.
6. Домбровська Ю. В. Дисфункція ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу, ускладнених хронічною серцевою недостатністю : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Внутрішні хвороби» / Домбровська Ю. В. — Вінниця, 2007. — 20 с.
7. Куроедов А.Ю. Состояние сосудистой реактивности, системы перекисного окисления липидов, экскреции продуктов распада окиси азота у больных с артериальной гипертензией до и после терапии эналаприлом / А.Ю. Куроедов, А.А. Николаев // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 30-34.
8. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. на здобуття ученої ступені доктора мед. наук: 14.03.05 «Нормальна фізіологія» / О.Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.
9. Лямина Н.П. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, Е.А. Покидышев [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 9. – С. 17-21.
10. Celermajer D.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.M. Celermajer, M. Sorensen, Gooch V.M. [et al.] // Lancet. – 1992. – № 340. – С. 1111-1115.
11. Dzintare M. Involvement of nitric oxide production in the mildronate mechanism of action / M. Dzintare, L. Baum, D. Veirena [et al.] // Pharmacol Rev and Comm. – 2002. – № 12. – С. 63-70.

Реферат

СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛЯТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ

Кричун И.И., Гингуляк М. О., Сарабеева М.В., Васильева Н.В.

Ключевые слова: вегето-сосудистая дистония, эндотелий, фибронектин, sVCAM-1, sE-селектин.

Цель исследования. Исследовать содержимое в плазме крови некоторых маркеров повреждения эндотелия, таких как фибронектин, sVCAM - 1 и sE -селектин и показатели эндотелийзависимой вазодилатации при разных типах вегето-сосудистой дистонии. Материалы и методы исследования. 48 больных с конституционально-обусловленной вегето-сосудистой дистонией возрастом от 14 до 30 лет ($22,8 \pm 2,1$). Обследование больных включало: клиническое соматическое и неврологическое обследование в сочетании с дуплексным сканированием плечевой артерии при тест реактивной гиперемии. Полученные результаты. Установлено, что при гипертоническом типе вегето-сосудистой дистонии наблюдается максимально высокий уровень в крови фибронектина, что сочетается с существенным повышением концентрации в плазме крови sVCAM-1 и sE-селектина – в 1,8 и 2,6 раза соответственно. При гипотоническом типе содержание в крови фибронектина, sVCAM-1 и sE-селектина остается стабильным и отвечает таковому у практически здоровых людей. При смешанном типе вегето-сосудистой дистонии на фоне увеличения уровня в крови фибронектина на 43% отмечаются максимально высокие плазменные концентрации sVCAM-1 (почти в 4 раза выше контроля) и sE-селектина (втрое больше за контрольные показатели). Выводы. Вопрос эндотелиальной дисфункции при ВСД требует дальнейшего изучения. Однако уже на этом этапе исследований полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения у больных с ВСД активной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с обязательным включением эндотелиотропных средств.

Summary

CONTENT OF SOME ENDOTHELIUM DAMAGE MARKERS IN BLOOD PLASMA AND INDICES OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF VEGETO-VASCULAR DYSTONIA

Krychun I.I., Ginguiliak M. A., Sarabeeva M.V., Vasylieva N.V.

Key words: vegeto-vascular dystonia, endothelium, fibronectin, sVCAM-1, sE-selectin.

The research was aimed to investigate the content of some endothelium damage markers as fibronectin, sVCAM - 1 and sE-selectin in blood plasma and indices of endothelium-dependent vasodilatation in patients with different types of vegeto-vascular dystonia. The research involved 48 patients with the constitutionally-conditioned vegeto-vascular dystonia aged from 14 till 30 (22.8 ± 2.1). The inspection of patients included: clinical somatic and neurological examination in combination with the full-duplex scanning of humeral artery under the reactive hyperemia test. It has been established that the hypertensive type of vegeto-vascular dystonia demonstrates the maximum high blood level of fibronectin that is combined with an essential rise of the blood plasma concentration of sVCAM-1 and sE-selectin – 1.8 and 2.6 correspondingly. The hypertensive types show stable content of fibronectin, sVCAM-1 and sE-selectin in blood plasma and correspond to that in healthy persons. Maximum high plasma concentrations of sVCAM-1 (nearly in 4 times higher in comparison with control index) and sE-selectin (in 3 times higher than the control index) are observed in the mixed type of vegeto-vascular dystonia against a background of elevated blood fibronectin level by 43%. The questions of endothelial dysfunction in vegeto-vascular dystonia require further thorough study. However, our findings prove the necessity in carrying out active prophylaxis of cardiovascular diseases with the obligatory including of endotheliotropic medication for the patients with vegeto-vascular dystonia.